

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

1064

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Roger LE GRAND

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 17 Août 1934 à Drancy (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

L'accélération de l'ossification
du cal sous l'influence
d'une préparation d'os total

Application thérapeutique
à l'ostéogenèse réparatrice

Président : M. MERLE D'AUBIGNÉ, Professeur

IMPRIMERIE MABILAT
4, RUE BIRCKEL, 4
SANNOIS (S.-ET-O.)
1961

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Roger LEGRAND

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 17 Août 1934 à Drancy (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

L'accélération de l'ossification
du cal sous l'influence
d'une préparation d'os total

Application thérapeutique
à l'ostéogenèse réparatrice

Président : M. MERLE D'AUBIGNÉ, Professeur

IMPRIMERIE MABILAT
4, RUE BIRCKEL, 4
SANNONIS (S.-ET-O.)
1961



PROFESSEURS

18-1-60

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSEESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
» (Prof. à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
» » (Prof. à titre personnel) ..	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof. à titre personnel) ..	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Beaujon	SICARD (A.)
Cochin	QUÉNU (J.)
Cliniques chirurgicales { Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. DE)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)

MM.

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales ...	BOUCICAUT
	BROUSSAIS
	COCHIN
	HÔTEL-DIEU
	PITIÉ
	St-Antoine
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. DE)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) ..	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Cliniques obstétricales	BAUDELLOCQUE
	FOCH (Suresnes)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec) ..	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière) ..	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine) ..	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SÈZE (S. DE)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
» » » (Prof. à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELÈVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)

Pathologie médicale	MM.
Pathologie et thérapeutique générales	MILLIEZ (P.)
Pharmacologie	GARCIN (R.)
» (Prof. à titre personnel)	CHEYMOL (J.)
Physiologie	LÉVY (Mlle J.)
» (Prof. à titre personnel)	BINET (L.)
Physique médicale	BARGETON (D.)
» » (Prof. à titre personnel)	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DJOURNO (A.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	LÉGER (L.)
	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.)	Histologie	COUJARD (R.)
	COUINAUD (C.)		pr. s. ch.
	OLIVIER (G.)		MAROIS (M.)
	GAUTHIER-VILLARS	Hydrologie ..	RACADOT (J.)
	(Mlle P.) pr. s. ch.		CORNET (A.)
Anatomie pathologique .	BUSSE (F.)		BOYER (J.),
	GOUYGOU (Ch.)	Hygiène	pr. s. ch.
	ORCEL (L.)		CORRE-HURST
	PAILLAS (J.)		(Mme L.)
Anesthésiologie.	VOURCH (G.)	Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	NÉVOT (A.) pr. s. ch.		DUPONT (V.)
Bactériologie .	BARBIER (P.)		DEROBERT (L.),
	CHRISTOL (D.)		pr. s. ch.
	TOURNIER (P.)	Médecine légale	HADENGUE (A.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.),		FOURNIER (E.)
	pr. s. ch.		GUENIOT (M.)
	POLONOSKI (J.),	Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
	m. conf.	Neurologie ..	LHERMITTE (F.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)		GRANJON (A.)
	DENOIX (P.)		HERVET (E.)
Carcinologie ..	MATHE (G.)	Obstétrique ..	LE LORIER (G.)
			MORIN (P.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)		MUSSET (R.)
Electro-Radiologie ..	LEDoux-LEBARD (G.)		ROBEY (M.)
Embryologie .	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.),		THOYER-ROZAT (J.)
	pr. s. ch.	Ophthalmologie	BREGEAT (P.)
	BILSKI-PASQUIER (G.)		SARAUX (H.)
Hématologie ..	DAUSSET (J.)	Orthopédie ..	JUDFT (K.)
			RAMADIER (J.)
		Oto-Rhino-Laryngologie .	DEBAIN (J.)
			BRUMPT (L.C.)
		Parasitologie .	pr. s. ch.
			CHABAUD (A.)

	MM.		MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.)	Pédiatrie- Puériculture	JOSEPH (R.)
	BINET (J.-P.)	}	MANDE (R.)
	CAUCHOIX (J.)		MOZZICONACCI (P.)
	CHATELAIN (C.-L.)		POLONOVSKI (C.)
	DUBOST (Ch.)	}	ROSSIER (A.)
	DUBOST (Cl.)		BOISSIER (J.)
	FAUREL (J.)	Pharmacologie	LECHAT (P.)
	FLABEAU (F.)	}	PARROT (J.),
	GERMAIN (A.)		pr. s. ch.
	LAURENCE (G.)	Physiologie	DEJOURS (P.)
	agr. per.	}	GOUGEROT (L.),
	LORTAT-JACOB		m. conf., pr. s. ch.
	(J.L.)	Physique médicale	KELLERSHOHN
	LOYGUE (J.)	}	
	MERCADIER		Pneumo phtisiologie
	PERROTIN (J.)		KREIS (B.)
	ROBERT (H.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	THOMERET (G.)	Psychiatrie	
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)	infantile	DUCHÉ (D.)
Pathologie expérimentale.	CROSNIER (J.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	HARTMANN (L.)	}	CERNÉA (P.)
	LOEPER (J.)		CHAPUT (Mme A.)
	MAURICE (J.)		m. c. agr.
	RICHEL (G.)	Stomatologie	GRELLET (M.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.)	}	CHASSAGNE (P.)
	BOUR (H.)		LAMOTTE (M.)
	BOUVIER (J.)	Thérapeutique	
	BOUVRAIN (Y.)	}	QUENU (L.)
	BRICAIRE (H.)		
	BRISSAUD (H.)	Urologie	
	BROCARD (H.)		
	BUGE (A.)		
	CASTAIGNE (P.)		
	m. conf.		
	CATINAT (J.)		
	CONTAMIN (F.)		
	COURY (C.)		
	FREZAL (J.)		
	HOUSSET (E.)		
	LAROCHE (Cl.)		
	LESOBRE (R.)		
	MACREZ (C.)		
	NICK (J.)		
	PEQUIGNOT (H.)		
	m. conf.		
	ROYER (P.)		
	WOLFROMM (R.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE	Clinique	{ GRASSET (J.)
	ABOULKER (P.)	obstétricale. .	{ LEPAGE (F.)
	AMELINE (A.), pr.		{ MAYER (M.)
	s. ch.		{ RAVINA (J.)
Clinique	HUGUIER (J.)	Clinique oph-	{ DESVIGNES (P.)
chirurgicale. .	OLIVIER (C.)	talmologique .	{ OFFRET (G.)
	PADOVANI (P.)	Clinique oto-	
	POILLEUX (F.)	rhino-laryngo-	
	ROUX (M.)	logique	MADURO (R.)
	VERNE (J.-M.)	Clinique pédia-	
	BOUDIN (G.)	trique et pué-	
	CONTE (M.)	riculture	LAPLANE (R.)
Clinique	DOMART (A.)	Clinique	
médicale	PERRAULT (M.)	psychiatrique .	BARUK (H.)
	RAMBERT (P.)	Clinique	
	THIEFFRY (S.)	urologique ..	KUSS (R.)
	TURIAF (J.)	Médecine	
		légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de
la Faculté

M. LENA (J.)

Secrétaires

Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mlle
HURÉ (A.)

Conservateur en Chef M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)

Bibliothécaires Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS
ET A MES GRANDS-PARENTS

A MA FEMME
ET A MA FILLE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MERLE D'AUBIGNÉ

Chirurgien des Hôpitaux,
Professeur de Clinique Chirurgicale,
Orthopédique et Réparatrice à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Chirurgie
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

*Nous le prions de trouver ici le
témoignage de notre gratitude et
de notre profond respect.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PADOVANI

Professeur Agrégé de la Faculté de Médecine de Paris,
Chirurgien du Centre Médico-Chirurgical FOCH.

*Qui a bien voulu nous permettre
d'utiliser les observations clini-
ques de son service.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PERREAU

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Ancien Chef de Clinique

de la Faculté de Médecine de Paris

*Qui a bien voulu nous confier les
observations de malades qu'il avait
suivis et traités dans le service de
M. le Pr PADOVANI.*

L'ACCÉLÉRATION DE L'OSSIFICATION DU CAL SOUS L'INFLUENCE D'UNE PRÉPARATION D'OS TOTAL

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

Il est très difficile d'étudier l'influence d'un facteur isolé dans le mécanisme très complexe de la formation du cal osseux. Une quantité d'éléments interviennent, l'âge du sujet et son état organique, le siège et le type de la fracture, les lésions traumatiques associées, les modalités thérapeutiques.

En effet, il est bien certain que la technique opératoire, la qualité et la durée de l'immobilisation post-opératoire sont évidemment des facteurs essentiels en comparaison d'une adjonction médicamenteuse et retirent de cette dernière, non pas sa valeur comme traitement médical, mais une grande part des possibilités d'interprétation de son action.

Avant d'aborder le problème des médications ayant une visée régénératrice sur le tissu osseux, il nous semble important de rappeler que l'os est un tissu conjonctif composé de cellules, de fibres, de substances protéïques unies à un réseau de sels inorganiques de calcium.

La matrice osseuse est constituée de matière protéïque. On y distingue deux constituants : les fibres collagènes et la substance inter-fibrillaire.

— *les fibres collagènes* sont constituées par une protéïne dont l'origine est discutée. (Généralement on admet qu'elle peut être synthétisée par les fibroblastes).

— *la substance inter-fibrillaire* est formée d'un glucoprotéïde dont le groupement essentiel est composé d'acide chondroïtine sulfurique.

La composition bio-chimique en sels minéraux, déterminée par l'analyse est la suivante :

• Phosphate tricalcique	74,6	%
• Carbonate de calcium	10,4	%
• Citrate de calcium	2	%
• Phosphate trimagnésique	0,93	%
• Carbonate de magnésium.....	1,03	%
• Phosphate bisodique	2,46	%
• Ca ++ et PO 4 ——— liés aux protéines	8,76	%

Cette richesse en sels minéraux constitue avant tout, une *réserve* de calcium et de phosphore sous forme de phosphate de calcium, de carbonate de calcium et de phosphate de magnésium. Cette réserve est à tout moment disponible pour maintenir la calcémie à un taux normal (90 à 110 mg/litre).

— Les relations physiques entre les constituants organiques et minéraux de l'os lors de la calcification sont encore loin d'être élucidées. On en est réduit aux hypothèses : la matrice forme un canevas sur lequel se déposent les cristaux de sels minéraux, le sel de l'os s'absorbe à la substance organique de la matrice, les constituants de la matrice et les sels de l'os forment un complexe protido-minéral par un processus de chélation ?

1°) Le tissu osseux *n'est pas un tissu stable*, mais il est au contraire en perpétuel remaniement par apposition nouvelle et destruction incessante de ses composants protéiques et calciques.

2°) A l'état physiologique, chez l'adulte, il y a *équilibre* entre la fixation du calcium sur l'os et du départ du calcium sur l'os.

3°) Dans les états pathologiques, cet équilibre est souvent rompu, le rythme de l'apposition et de la destruction est modifié et la structure osseuse remaniée.

Malgré les difficultés d'appréciation rencontrées, de très nombreuses substances ont été utilisées dans le traitement des fractures expérimentales chez différents animaux. Dans la majorité des cas, la thérapeutique visait à augmenter *l'activité régénératrice* du tissu osseux.

Sans vouloir reprendre la totalité des travaux consacrés à cette question, nous citerons simplement :

Les hormones.

— L'hormone anté-hypophysaire, hormone de croissance arrive en tête des substances considérées comme efficaces.

Expérimentalement, *Ulrich* et *Rheinhardt* (1952) ne voient que de très discrètes modifications du métabolisme du Ca 45 chez les rats traités. En 1953, *Shepanek* conclut au peu d'efficacité de l'hormone anté-hypophysaire sur la consolidation des fractures expérimentales de chiens adultes.

De nombreuses hormones anabolisantes ont été également étudiées avec des résultats plus ou moins intéressants :

— Benzoate d'œstradiol (travaux expérimentaux d'*Albright* 1931 — *Gardner* et *Pfeiffer* 1943, *Lichwitz*, *Urist* et *Deaton* 1951).

— Propionate de testostérone (*Evans* 1943, *Gardner*, *Pfeiffer* 1943, *Deaton* 1951).

— Androgènes de synthèse (en particulier le méthyl adrostone-diol).

Les vitamines.

Les vitamines jouent également un rôle très important dans les consolidations de fractures :

— Vitamine C (*Roche*, *Martin-Poggi* 1939, *Bourne* 1943).

— Vitamine du groupe B : (travaux de *Baisset*, *Chancholle-Giorgette* 1957).

- Vitamine B2 ou riboflavine, vitamine de croissance
- Vitamine B6 dont la carence arrête la croissance
- Vitamine PP, co-ferment transporteur d'hydrogène
- Acide panthoténique, facteur de croissance
- Vitamine B12, agissant comme co-enzyme.

La calcithérapie qui a fait également l'objet de nombreuses publications s'est toujours montrée inopérante pour «recalcifier» le squelette et les lésions post-traumatiques.

Un bilan calcique largement positif n'influence pas du tout les phénomènes de « réminéralisation » et chez un certain nombre de malades (en particulier les gens âgés) *Maltawer* a montré les conséquences graves et pré-occupantes posées par la tendance fâcheuse des sels de calcium à précipiter dans différents organes et en particulier dans le rein.

Par contre, l'intérêt d'une thérapeutique protéique semble beaucoup plus retenir l'attention.

Tira avait insisté sur le rôle nettement défavorable chez le chien de l'hypoprotidémie expérimentale sur la formation du cal des fractures.

Les techniques modernes de l'autoradiographie (image photographique par impression de coupes minces d'os marqué par des radio-isotopes, au contact de plaques à très haut pouvoir résolutif), de la microradiologie (simple radiographie de coupes d'os minces, non décalcifiés, réalisées avec un rayonnement X mou) permettent d'étudier la dualité de composition du tissu osseux. Dans un premier temps, formation de la matrice protéique puis secondairement minéralisation de cette matrice.

Il ne suffit pas de considérer les modifications de la calcification au titre de simples troubles métaboliques, mais il faut les envisager comme l'expression probable de perturbations dans la formation de la trame protéique fondamentale.

Or, grâce aux radio-isotopes, *l'importance de la phase protéique* dans la fixation phospho-calcique a été très nettement mise en évidence, « le tissu osseux ne se minéralisant que dans la mesure où le support protéique peut fixer le calcium et le phosphore » (P. Cartier).

Partant de ces notions, nous nous sommes attachés à étudier l'action thérapeutique associant les sels minéraux et la substance protéique tels qu'ils se trouvent dans leurs rapports biologiques dans l'organisme humain.

Or, pour mener à bien une enquête clinique sur une thérapeutique susceptible de modifier l'ossification du cal, il faudrait s'appuyer sur des statistiques portant sur un nombre considérable de malades. Et même dans ce cas, il serait souhaitable et nécessaire de comparer des fractures de la *même* pièce squelettique, de *même* siège, avec le *même* trait de fracture, chez des sujets ayant un âge et un état général voisins.

Cela s'avère pratiquement impossible dans la réalité et finalement rien n'est plus difficile que de comparer un malade à un autre, et une fracture à une autre. Le fait de multiplier le problème par des centaines d'observations, multiplie également les difficultés d'interprétation.

Guidé par ces raisons, nous nous sommes attachés, non seulement à étudier l'influence de **l'extrait total d'os** en utilisant la clinique humaine, mais en donnant également une part importante à l'étude des fractures expérimentales chez l'animal (en reconnaissant les difficultés qui se manifestent lorsque l'on transpose le problème de l'animal à l'homme) et aux modifications de fixation des radio-isotopes sur les *os fracturés*.

Notre étude comprendra donc un premier chapitre sur les caractéristiques de la préparation, un second concernant l'expérimentation animale, un troisième se rapportant à l'étude des radio-isotopes, un quatrième relatant les effets observés en clinique humaine, un cinquième et dernier chapitre réservé à la discussion des résultats.

CHAPITRE II

L'OSSOPAN

L'OSSOPAN est une *préparation d'os total* obtenue à partir d'os longs totaux d'animaux jeunes (comprenant par conséquent la moëlle rouge) avec des techniques particulières permettant de conserver l'intégralité des fractions organiques de la matière conjonctive de l'os (substances collagènes, substance fondamentale mucoïde, enzymes).

La teneur importante en substances actives le distingue fondamentalement des autres préparations calciques.

L'OSSOPAN contient tous les sels minéraux de l'os dans leurs rapports biologiques naturels et par conséquent optima.

— Composition moyenne :

• Ca3 (PO4)2	45,3 %
• Graisse	3,25 %
• Eau	8 %
• Substances collagènes	22,4 %
• Autres protéïnes	18,75 %
	97,7 %

On trouve également dans l'OSSOPAN les facteurs nécessaires au métabolisme phosphocalcique : *fluor* (0,0015 %) et *acide citrique* (0,2 %). Enfin sont présents en petites quantités le *fer* (0,015 %), le *manganèse*, le *cuivre* et d'autres oligo-éléments.

Les propriétés eutrophiques de la préparation résident dans ses *constituants organiques et anorganiques*.

L'OSSOPAN se prescrit par *voie buccale*.

Au PH gastrique physiologique (1,4 à 1,8), la quasi-totalité du calcium et du phosphore de l'OSSOPAN se dissout en très peu de temps (environ 15 minutes). La résorption qui y fait suite est parfaite. L'augmentation du calcium et du phosphore dans le sang se produit progressivement, évitant ainsi la rupture de l'équilibre ionique.

La substance organique fondamentale exerce pendant la durée du traitement une importante rétention des composés minéraux fournis par l'OSSOPAN.

En dehors de son influence sur la néo-formation osseuse, l'OSSOPAN est utilisé couramment dans un certain nombre d'affections :

— *En pédiatrie*, il se prescrit dans les affections habituellement justiciables d'un traitement phosphocalcique. *Gotti* et *Nicolaj* ont montré que l'OSSOPAN provoque chez la femme qui allaite une augmentation en calcium de son lait. Les auteurs considèrent que l'OSSOPAN représente une contribution intéressante à la solution du problème de l'alimentation du prématuré ou du dystrophique. *Cornet-Jacquemoud* constate chez l'enfant de bons résultats dans les cas d'état général déficient, de retard de la courbe de poids ou de croissance.

— Plus récemment l'OSSOPAN a été expérimenté *dans le traitement des affections rhumatismales*. *Cirera-Volta* le conseille chaque fois qu'il existe des troubles de la calcification et particulièrement *en association au traitement cortisonique* dans le traitement de la polyarthrite chronique évolutive.

L'OSSOPAN existe sous forme de dragées. Chaque dragée renferme 0,20 g. de poudre d'os et renferme 4,4 ctg de calcium, 1,8 à 1,9 ctg de phosphore.

La *posologie* quotidienne est de l'ordre de 6 dragées administrées à raison de 2 dragées avant les 3 principaux repas.

Le traitement doit être poursuivi durant un minimum de quatre semaines.

La *tolérance* est toujours parfaite, même lors de cures prolongées.

Un traitement de longue durée (plusieurs mois) ne nécessite aucune surveillance particulière et aucun examen systématique. Il n'existe *aucune contre-indication*.

CHAPITRE III

L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE

A la suite des résultats cliniques obtenus par l'extrait total d'os dans le traitement des fractures, on a été amené à vérifier expérimentalement l'action de cette médication sur la rapidité de la consolidation osseuse chez le lapin.

A la suite des travaux de *Kung sur la formation du cal chez le rat* traité par l'OSSOPAN (contrôles radiologiques) et d'*Eschler* qui a démontré histologiquement que l'administration d'extrait total détermine sur la fracture expérimentale *du chien* une formation accélérée du cal, les auteurs français ont repris cette étude. D'une part M. *Fouret* chez le lapin, d'autre part MM. *Jondet* et *Leroy* chez le rat.

I. — TRAVAIL EXPERIMENTAL DE M. FOURET SUR LE LAPIN (1958)

Technique expérimentale.

En 1958, est publié un premier travail expérimental français, fait sous la direction du Docteur *Maurer*, assistant en chirurgie des Hôpitaux de Paris, attaché au C.N.R.S.

L'auteur intervient au niveau de la patte antérieure du lapin en créant une perte de substance osseuse sur le cubitus, le radius servant d'appareil de contention (le radius et le cubitus sont en effet maintenus très solidement l'un à l'autre à leurs deux extrémités par un tissu fibreux dense, parfois même par une véritable fusion osseuse).

« L'intervention est faite sous anesthésie générale par le Nembutal intraveineux à la dose de 1 cm³ pour 2 kg 25 de poids d'animal. On pratique une incision postérieure sur la crête cubitale et l'on rugine la diaphyse cubitale sur 3 cm environ, ainsi que la partie postérieure de la radiale sur 1 cm. La face postérieure des deux os est ainsi dégagée ; elle forme un angle dièdre ouvert en arrière et en dehors, dont l'arête est formée par une très mince fente réunissant les deux os.

A l'aide du bistouri, le tissu fibreux réunissant ces deux os est incisé au niveau de l'arête du dièdre osseux. La diaphyse cubitale ainsi parfaitement dégagée, est sectionnée transversalement à l'aide d'une fraise de dentiste, afin d'éviter des éclats osseux. On crée ainsi une perte de substance de 1,5 mm.

Après avoir vérifié que les deux fragments sont mobiles l'un par rapport à l'autre (cette mobilité est très minime du fait des connexions intimes des fragments avec le radius) la plaie opératoire est nettoyée à la compresse humide afin d'enlever la poudre osseuse résultant de l'action de la fraise. La fermeture se fait en deux plans au nylon O ; un plan musculaire et un plan cutané. A la fin de l'intervention, l'animal reçoit une injection de 500.000 unités de pénicilline ».

Au cours de cette expérimentation, une infection, sept morts et huit fractures du radius ont été observés. Ces fractures étaient liées aux difficultés que l'on avait pour faire ingérer l'OSSOPAN aux animaux ; ceux-ci se débattaient en effet toujours violemment et fracturent leur radius en regard de la perte de substance du cubitus.

Détermination de la date de consolidation.

La détermination de la date de consolidation est difficile à fixer et au début de l'expérimentation, des radiographies ont été pratiquées mais se sont avérées en règle générale, en retard sur l'évolution biologique. Ce fait a conduit à réopérer les animaux à des dates déterminées 15°, 30°, 45°, 60° et 75° jour.

Il a été ainsi déterminé que la consolidation se faisait habituellement entre le 45° et le 75° jour. Les auteurs ont choisi de vérifier systématiquement les animaux au 45° jour et de calculer le pourcentage de consolidation à cette date.

Résultats.

Cette étude a porté initialement sur 75 lapins, mâles et femelles, de races diverses, âgés de 9 mois à 1 an, pesant de 2 kg 750 à 3 kg 500 et ayant reçu une alimentation identique pendant toute la durée de l'expérience. Deux ou trois lapins ont été opérés le même jour ; un servait d'animal témoin, les deux autres recevaient chaque jour, 1 comprimé d'OSSOPAN.

Sur ces 75 lapins, 20 ont servi pour mettre au point la technique chirurgicale et pour déterminer la date de consolidation. Sur les 55 restants, 16 étaient inutilisables, 1 ayant présenté une infection, 7 étant morts et 8 avaient une fracture du radius, dans les circonstances déjà précisées.

Il restait alors 39 animaux se répartissant ainsi : 26 lapins ayant reçu tous les jours 1 comprimé d'OSSOPAN et sacrifiés au 45° jour, 13 animaux témoins ayant été sacrifiés au 45° jour.

Les animaux furent classés en deux catégories : Dans la première, il fut uniquement tenu compte des consolidations complètes, et dans la seconde, des cas de consolidation n'ayant pas entièrement comblé la perte de substance osseuse.

Sur 26 animaux ayant reçu de l'OSSOPAN au 45^e jour :

- 17 (soit 65 %) avaient une fracture parfaitement consolidée et une perte de substance entièrement comblée.
- 9 (soit 35 %) avaient une perte de substance osseuse que très partiellement comblée (ou une pseudarthrose).

Sur 13 animaux témoins :

- 3 (soit 23 %) étaient consolidés.
- 10 (soit 77 %) avaient une pseudarthrose.

« Les résultats obtenus chez le lapin permettent donc d'affirmer que l'extrait d'os total augmente nettement la rapidité de la consolidation osseuse ».

II. — TRAVAIL EXPERIMENTAL DE MM. JONDET ET LEROY SUR LE RAT (1959)

L'année suivante, MM. *Jondet* et *Leroy* réalisent dans le service de Physiologie (Professeur *Simonnet*) et de chirurgie expérimentale (Professeur *Marcenac*) de l'Ecole Nationale Vétérinaire de *Maisons-Alfort*, une seconde expérimentation animale mais cette fois chez le rat.

« Dans ce travail, nous reprenons partiellement des résultats expérimentaux publiés par des physiologistes et des cliniciens concernant les effets de l'administration orale de certaines préparations d'os.

Ces travaux font ressortir l'efficacité particulière pour la réparation des fractures utilisant des os complets de jeunes animaux, c'est-à-dire pourvus de leur cartilage et de leur moëlle osseuse rouge, et soumis à des traitements respectant notamment les éléments protéiques de l'os...

Nous avons voulu reprendre une partie de ces travaux afin de comparer l'efficacité d'une telle préparation, à celle d'une poudre d'os calcinée, c'est-à-dire réduite à ses seuls éléments minéraux. Nous introduisons ainsi dans l'expérimentation une série témoin qui semblait faire défaut dans les premiers travaux publiés à ce sujet.

Protocole expérimental.

Des rats blancs d'un poids moyen de 160 g ont subi une fracture de l'extrémité distale du radius, réalisée de manière à se rapprocher d'une fracture traumatique, par la technique suivante.

Après anesthésie à l'éther, fixation sur la table d'opération et préparation du champ opératoire, l'interstice entre fléchisseurs et

extenseurs fut ouvert de façon à aborder le radius. L'os a été brisé dans sa continuité, périoste compris par écrasement aux ciseaux fins.

(Dans quelques cas, la fracture a intéressé les deux os de l'avant-bras ; ces animaux ont été gardés en expérience, permettant d'expérimenter sur des délabrements plus importants).

La plaie cutanée fut refermée au catgut, à points séparés et enduits de collodion après hémostase et instillation d'antibiotiques in situ. La cicatrisation fut parfaite en moins de six jours, aucun cas d'infection ne fut observé et dès le lendemain de l'intervention, les animaux manifestaient une activité motrice normale, sans gêne fonctionnelle.

Trente animaux ont été répartis en 3 groupes :

— Dix animaux témoins reçurent l'alimentation sèche en biscuits (biscuit Causse) utilisée couramment au laboratoire sans apport d'aliments verts, et de l'eau à discrétion.

— Dix animaux reçurent la même nourriture de base, reconstituée en biscuits après adjonction de poudre d'os calciné.

Parmi ceux-ci, 5 rats reçurent un régime contenant 4 % en poids, de poudre d'os, le régime des 5 autres en contenant 9 %.

— Dix animaux reçurent la nourriture de base avec incorporation de l'extrait total d'os précédemment décrit.

Le régime de 5 rats en contenait 4 %, le régime des 5 autres était supplémenté à 9 %.

Tous ces animaux furent placés dans des conditions de vie défavorables à une nutrition convenable : température ambiante très élevée, obscurité, absence d'apport d'aliments frais.

A ces conditions défavorables s'est ajoutée, pour les rats recevant les régimes supplémentés, une inappétence marquée qui s'est prolongée jusqu'à la troisième semaine pour le deuxième lot, et à la cinquième semaine pour le troisième lot.

Un contrôle radiologique sur plaques dentaires exposées une seconde à 65 Kvolts et 2 Ma d'intensité, à 70 cm de la source de rayons, fut effectué à la fin de la 1^e, 3^e, 5^e, 7^e et 9^e semaine, après narcose légère à l'éther.

Résultats.

Les résultats ont été appréciés sur les clichés en notant sous le terme de « début de formation du cal » les images d'alignement

et affrontement des abouts, et sous le terme de « début de calcification » l'obscurcissement net de la zone de cicatrisation osseuse.

Le tableau suivant résume les résultats obtenus sur les trois lots d'animaux :

	DEBUT DE FORMATION DU CAL	DEBUT DE CALCIFICATION
TÉMOINS	<i>Aucune formation du cal, même au bout de la neuvième semaine.</i>	
Poudre d'os calcinés	5 ^e à 7 ^e semaine	7 ^e à 9 ^e semaine
Préparation d'os total	3 ^e à 5 ^e semaine	5 ^e à 7 ^e semaine

Conclusion.

Nous retrouvons les résultats classiques qui montrent que l'apport de sels minéraux est propice à la formation du cal, surtout dans des conditions d'entretien défavorables.

La supplémentation de la ration à 4 % en poids semble suffisante pour accélérer cette formation pour les deux préparations de poudre d'os.

La préparation « d'os total » se montre capable d'assurer les processus de cicatrisation et de calcification osseuse plus rapidement que les sels minéraux des poudres d'os calcinés.

De plus, cette préparation semble :

- 1°) *Hâter la réparation de grosses pertes de substances, comme en témoigne l'évolution du rat n° 2.*
- 2°) *Permettre une modulation du cal très rapide et très complète ».*

CHAPITRE IV

L'ÉTUDE DES RADIO-ISOTOPES

Les phénomènes présidant à la formation du cal osseux intéressant de plus en plus les chirurgiens, obligés de faire face quotidiennement à des problèmes complexes de traumatologie, il était logique de voir les chercheurs se pencher sur ce problème et essayer de le résoudre par *l'utilisation des radio-isotopes*.

En général, les auteurs s'attachent à mettre en valeur les ressources offertes par le *radio-calcium* et plus particulièrement par les *autoradiographies au Ca45*. Les recherches constituent une sorte de bilan de ce que la méthode apprend sur la constitution de l'os adulte, sur le métabolisme local de calcium et sur la croissance des diverses pièces squelettiques.

G. de Toeuf a exploré le métabolisme minéral de l'os normal et fracturé en utilisant chez l'animal un isotope du calcium et a analysé les rapports entre les sels minéraux et la trame organique de l'os.

Cette importante expérimentation aboutit aux conclusions suivantes :

— En présence de deux foyers d'attrition osseuse, l'un dans lequel la trame organique est respectée (lit de prélèvement d'un greffon), l'autre où cette trame est détruite (fracture) le calcium se fixe avec prédilection sur le premier.

— *Dans la consolidation osseuse, le rôle de la pression interfragmentaire est considérable. L'apport de calcium dans un foyer de destruction osseuse sera d'autant plus important que cette pression sera plus forte et que l'immobilité des fragments sera plus rigoureuse.* A l'inverse, la trame de l'os fracturé n'acquiert pas le pouvoir calcaire lorsque les pressions exercées sur l'axe des fibres osseuses ne sont pas correctes, dans ce cas les chaînes polypeptidiques ne seraient pas orientées. Cette anomalie serait un des facteurs qui enlèvent à la trame la possibilité de retenir les sels minéraux. D'où la nécessité d'une coaptation parfaite des fragments en maintenant au maximum la pression axiale.

— Plus récemment, R. Ponlot, de l'Institut Inter-Universitaire des Sciences Nucléaires, publiait une étude extrêmement documentée sur le radio-calcium dans l'étude du tissu osseux.

— *C'est ainsi que Czyzewski, Przestalski et Skora ont été amenés à étudier l'OSSOPAN sous l'angle très particulier, mais indiscutable des radio-isotopes.*

Ce n'est plus le Ca marqué qui a été utilisé, mais le P. 32 sur des os longs fracturés du lapin.

Les expériences ont été réalisées sur deux groupes de douze lapins chacun, de même âge et de même poids. Tous les animaux ont subi, sous anesthésie à l'éther, une fracture de la patte gauche, immobilisée ensuite dans le plâtre. Un des deux groupes a reçu chaque jour, ajoutées à une alimentation normale, deux dragées d'OSSOPAN par animal pendant six jours, l'autre groupe servant de témoin. Tous les animaux ont reçu, quatre jours après la fracture, le P. 32 sous forme de $\text{Na}_2\text{-HPO}_4$ par voie intramusculaire, à la dose de 30 millicuries.

Les animaux ont été sacrifiés sept jours après la fracture, les os du foyer fracturaire ont été prélevés, incinérés à 500° C et pilés au mortier. Pour la poursuite de l'expérience 30 mg des cendres ainsi obtenues ont été placés dans 5 ml de 2n HCl et filtrés. Les radioactivités des cendres ont été alors déterminées au compteur Geiger-Müller (colonne de liquide de 1,5 cm d'épaisseur). Chaque mensuration s'est étendue sur cinq minutes.

Les résultats ont été les suivants.

Chez les animaux n'ayant pas reçu d'OSSOPAN, la valeur moyenne a été de 93 impulsions par minute, alors que chez les animaux traités par OSSOPAN, on a trouvé une radio-activité de 228 impulsions par minute, c'est-à-dire, deux fois et demie la fréquence des impulsions chez les animaux non traités par OSSOPAN.

TABLEAU I

N° DE L'ANIMAL	IMPULSIONS/MINUTE PAR 30 MG DE CENDRES DE L'OS FRACTURÉ	
	an.maux traités par OSSOPAN	animaux sans OSSOPAN
1	275	100
2	257	130
3	299	62
4	339	48
5	121	86
6	110	94
7	324	42
8	250	54
9	198	148
10	156	134
11	182	122
12	226	96

Une seconde expérience a porté sur un total de 51 lapins. Chez tous les animaux on a provoqué des fractures de même sorte que dans l'expérience précédente. Chez les 37 animaux compris dans le groupe des témoins, les quatre animaux sacrifiés chaque jour ont reçu trois jours avant d'être sacrifiés 30 millicuries de P. 32 par voie intramusculaire. Les fragments d'os prélevés au niveau du foyer fracturaire ainsi que les fragments d'os prélevés aux fins de comparaison au niveau de l'extrémité saine ont été préparés de la manière habituelle et la radioactivité des cendres reprises dans 2nHCL a été déterminée.

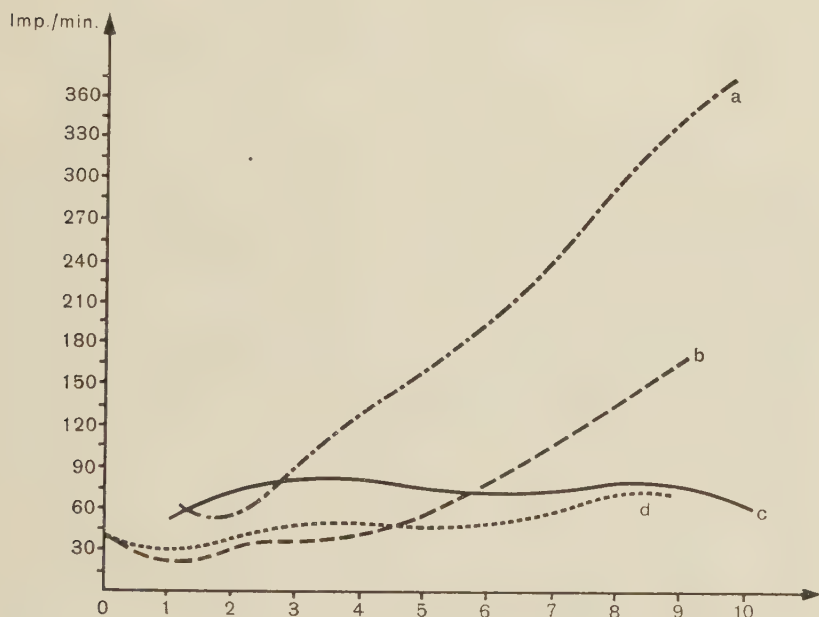
TABLEAU II

NUMÉRO DES ANIMAUX	NOMBRE D'ANIMAUX		NOMBRE DE JOURS APRÈS LA FRACTURE	VALEUR MOYENNE DES IMPULSIONS/MINUTE PAR 30 MG DE CENDRES DES ANIMAUX SAINS ET SANS FRACTURE		VALEUR MOYENNE DES IMPULSIONS/MINUTE PAR 30 MG DE CENDRES D'OS FRACTURÉS	
	avec OSSOPAN	sans OSSOPAN		avec OSSOPAN	sans OSSOPAN	avec OSSOPAN	sans OSSOPAN
1	—	1	0	—	40	—	40
2	2	4	1	53	23	65	16
3	2	4	2	67	42	44	38
4	2	4	3	80	44	100	34
5	2	4	4	72	47	123	31
6	—	4	5	—	47	—	58
7	—	4	6	—	48	—	86
8	2	4	7	70	70	288	94
9	—	4	8	—	70	—	146
10	2	4	9	76	—	336	155
11	2	—	10	50	—	374	—

Le deuxième groupe (14 animaux) a reçu deux dragées d'OSSOPAN par jour pendant dix jours. A intervalle d'un ou deux jours, on a provoqué une fracture chaque fois chez deux animaux, auxquels ont été administrés trois jours avant de les sacrifier, 30 millicuries de P. 32 par voie intramusculaire. Le tableau II montre le résultat des déterminations des radio-activités.

Ces chiffres montrent que pendant les quatre jours qui suivent la fracture, la radio-activité reste faible chez les animaux témoins, pour n'atteindre qu'au neuvième jour après la fracture la valeur de 155 impulsions/minute. Chez les animaux qui ont reçu de l'OSSOPAN, la radio-activité est également restée basse

pendant les quatre premiers jours qui ont suivi la fracture. Mais ensuite la fixation du P. 32 a constamment augmenté, de telle sorte que la radio-activité qui, dans ce groupe a atteint 374 impulsions/minute au neuvième jour après la fracture, était plus du double de la valeur des témoins. Il est de plus apparu que dans les os intacts des animaux à qui on avait fait ingérer de l'OSSOPAN, on a pu également trouver une légère augmentation de la radio-activité.



- a) fracture plus Ossopan c) os intacts plus Ossopan jours
b) fracture sans Ossopan d) os intacts sans Ossopan

Les résultats de ces expériences effectuées à l'aide de la technique des isotopes montrent nettement que l'OSSOPAN favorise la formation du cal et accélère la consolidation des fractures.

CHAPITRE V

LES OBSERVATIONS CLINIQUES

Nous avons retenu parmi toutes les lésions traumatiques traitées par l'OSSOPAN 18 cas de fractures. La plupart des patients avaient à consolider un ou plusieurs foyers de fractures, d'autres avaient à consolider une agression chirurgicale telle qu'ostéotomie ou greffe osseuse.

Ces 18 cas ont été traités soit orthopédiquement, soit chirurgicalement. *Il est indispensable de souligner qu'il ne s'agissait pas pour autant, dans la majorité des cas, de lésions très simples. 7 étaient des polytraumatismes.*

Parmi ces 18 lésions traumatiques, 3 cas peuvent être classés comme échecs.

OBS. 1. — Mademoiselle B..., 58 ans.

- Fracture de la ceinture pelvienne, fracture de côtes.
- Fracture transversale de la jambe fermée avec fragment intermédiaire et gros déplacement.

Traitement orthopédique pur qui obtient une réduction correcte. A signaler cependant la nécessité d'une reprise de réduction au 3^e jour pour déplacement secondaire. Au 100^e jour, mobilité franche obligeant à pratiquer une greffe qui obtient la consolidation.

OBS. 2. — Monsieur H..., 46 ans.

- Fracture 1/3 moyen de jambe avec fragment intermédiaire et ouverture punctiforme de dedans en dehors.

Parage et mise en extension continue.

Au 23^e jour, plâtre et première prise d'OSSOPAN.

Pas de consolidation obligeant à recourir au 100^e jour à une greffe

A signaler cependant, un malade particulièrement indiscipliné qui s'est levé de nombreuses fois pendant son immobilisation plâtrée.

OBS. 3. — Madame R..., 56 ans (état général médiocre).

Polytraumatisme avec :

- Fracture comminutive de l'extrémité inférieure des 2 os de l'avant-bras droit.
- Fracture de côtes.
- Fracture du péroné droit.
- Fracture supra-condylienne du fémur gauche.
- Fracture spiroïde ouverte de jambe gauche à trois fragments et déplacement important.

Tous les foyers ont été traités orthopédiquement.

La fracture ouverte de jambe n'a fait l'objet que d'un parage sans ostéo-synthèse.

Cure d'OSSOPAN commencée au 12^e jour.

Tous les foyers ont consolidé dans les délais normaux, à l'exception du foyer de jambe qui au 5^e mois conservait une mobilité et a dû faire l'objet d'une greffe qui a obtenu la consolidation en 3 mois.

Sur les 15 cas restants, 10 malades, dont les lésions étaient de gravité et de procédé thérapeutique différents et pour lesquels l'OSSOPAN a été administré précocement et pendant la majeure partie de la consolidation, ont paru bénéficier de cette cure.

Voici le résumé de ces observations :

OBS. 4. — Madame B..., 57 ans.

- Fracture fermée transversale isolée de la diaphysé radiale.

La réduction orthopédique obtient un accrochage des fragments dont le contact ne se fait que sur la moitié du diamètre diaphysaire donc à la limite de ce qu'il est raisonnable de tolérer.

Consolidation complète cliniquement et radiologiquement au 90^e jour.

OBS. 5. — Mademoiselle L..., 24 ans (a un cas particulièrement grave et complexe).

- Arthrite infectieuse de hanche dans l'enfance et ankylose en attitude vicieuse.
- Ostéotomie sous trochantérienne de correction à 15 ans qui consolide normalement.
- A 22 ans, fracture traumatique au niveau de l'angle d'ostéotomie. Traitée d'abord par simple immobilisation plâtrée, puis deux ten-

tatives successives de greffe dont l'étude des clichés montre une insuffisance technique évidente.

Lorsqu'elle nous arrive, elle est en pseudarthrose en fléau, deux ans après son accident.

Intervention : avivement ; clou plaque reconstituant l'angle de correction de l'ostéotomie ; greffe tibiale autogène encastrée.

Cure d'OSSOPAN commencée seulement au 90^e jour post-opératoire devant une consolidation qui s'annonce lente.

Au 6^e mois, la consolidation est très satisfaisante cliniquement et radiologiquement.

OBS. 6. — Madame V., 32 ans.

— Fracture transversale fermée de jambe avec fragment intermédiaire.

Traitement orthopédique par extension continue 20 jours puis plâtre 70 jours.

Consolidation clinique et radiologique au 90^e jour.

Reprise de la marche à cette date avec botte plâtrée de sécurité.

OBS. 7. — Madame M., 53 ans.

— Polytraumatisme avec enfoncement frontal ouvert et plaie du cerveau.

— Fracture comminutive de l'épaule gauche.

— Fractures multiples de côtes.

— Fracture comminutive du 1/3 inférieur du fémur gauche.

Traitée par extension continue.

Première prise d'OSSOPAN au 40^e jour.

Premier lever au 90^e jour sans plâtre.

OBS. 8. — Madame G., 49 ans (avec séquelles d'hémiplégie droite et état général médiocre).

Fracture oblique de la diaphyse humérale gauche.

Réduction orthopédique et plâtre thoraco-brachial.

Première prise d'OSSOPAN au 8^e jour.

Solidité clinique au 70^e jour.

Solidité radiologique au 90^e jour.

OBS. 9. — Madame C..., 61 ans.

- Fracture spiroïde a plusieurs fragments de la 1/2 supérieure de la diaphyse humérale droite à déplacement important.

Réduction obtenue tardivement au 14^e jour par extension continue dans un plâtre thoraco-brachial fenêtré.

Première prise d'OSSOPAN au 10^e jour.

Consolidation clinique et radiologique au 80^e jour.

OBS. 10. — Madame C..., 43 ans.

- Fracture spiroïde fermée de jambe à l'union 1/3 moyen, 1/3 inférieur avec trait de refend inférieur.

Réduction sanglante et ostéosynthèse par 2 vis. Plâtre.

Première prise d'OSSOPAN au 6^e jour.

Au 70^e jour, consolidation clinique, reprise de marche avec plâtre jusqu'au 90^e jour.

OBS. 11. — Monsieur G..., 23 ans.

- Fracture oblique de jambe sur prise de greffe faite un mois auparavant pour pseudarthrose ballante des deux os de l'avant-bras.

Réduction orthopédique plus plâtre.

Première prise d'OSSOPAN la première semaine. Consolidation clinique au 90^e jour. Mise d'un plâtre de marche pour 3 semaines.

La pseudarthrose d'avant-bras a consolidé dans les délais de 120 jours.

OBS. 12. — Madame D..., 42 ans.

- Fracture spiroïde fermée de jambe avec trois fragments.

Réduction sanglante et vissage plus plâtre.

Première prise d'OSSOPAN le 10^e jour.

Solidité clinique et radiologique au 90^e jour avec reprise de marche sans plâtre.

OBS. 13. — Monsieur F..., 62 ans. (polytraumatisé).

- Fracture du bassin.

- Fracture spiroïde comminutive grave de cuisse gauche avec ouverture ponctiforme.

- Fracture de la malléole externe droite.
- Fracture du massif facial.
- Entorse grave du genou avec laxité

Extension continue trans-tibiale.

Plâtre pelvi-pédieux au 40^e jour.

Premier lever sans plâtre au 5^e mois.

Il n'a pas été possible de préciser à quelle date la cure d'OSSOPAN a débuté.

Les 5 derniers cas nous ont paru les plus favorablement influencés par la cure d'OSSOPAN.

OBS. 14. — Monsieur G..., 45 ans.

- Est un colonial chevronné qui s'est fait une fracture avec plusieurs petits fragments intermédiaires du 1/3 inférieur de la jambe droite.

Traité au Siam dans des conditions assez précaires, nous l'avons vu au 35^e jour avec des lésions cutanées cicatrisées, un foyer fracturaire ostéosynthésé en grand valgus par une seule vis fort peu efficace et une immobilisation plâtrée dans un appareil de *Delbet* fenêtré et plus ou moins cassé sur lequel le malade faisait quelques pas non assurés.

A l'ablation du plâtre, la mobilité était lâche et faisait craindre sérieusement une pseudarthrose.

A cette date, le foyer a été redressé sans difficulté et immobilisé de façon stricte en plâtre cruro-pédieux.

Première prise d'OSSOPAN.

90 jours plus tard, au 125^e jour, la consolidation clinique était certaine avec reprise de la marche.

OBS. 15. — Monsieur G..., 57 ans.

- Longue fracture spiroïde du 1/3 supérieur du fémur gauche avec trait de refend et grande angulation.

Traité par extension continue sur cadre de *Rieunau*.

Première prise d'OSSOPAN la première semaine. Apparition d'un début de cal au 30^e jour. Consolidation clinique au 60^e jour. Reprise de la marche au 90^e jour.

OBS. 16. — Monsieur R..., 57 ans (polytraumatisé).

- Fracture comminutive fermée du poignet gauche traitée par réduction et plâtre.

- Entorse grave du genou droit avec laxité importante.
- Fracture comminutive fermée de la région trochantérienne gauche.

Traitement de cette dernière fracture par extension continue pendant 60 jours, puis plâtre pelvi-pédieux.

Première prise d'OSSOPAN le 6^e jour.

Première image de cal au niveau du fémur au 45^e jour.

Reprise de la marche au 90^e jour .

OBS. 17. — Mademoiselle P..., 27 ans.

- Fracture spiroïde à 5 fragments de jambe droite fermée.

Traitée par réduction orthopédique et plâtre.

Première prise d'OSSOPAN la première semaine.

Consolidation clinique au 75^e jour.

Premier lever au 90^e jour.

OBS. 18. — Monsieur F..., 14 ans.

- Fracture oblique des deux os de jambe fermée à l'union 1/3 moyen — 1/3 inférieur.

Réduction orthopédique assez approximative en bon axe et plâtre.

Première prise d'OSSOPAN le 2^e jour.

Reprise de la marche au 48^e jour avec plâtre de sécurité de 15 jours.

Que peut-on conclure de ces fractures traitées par l'OSSOPAN?

Tout d'abord la première conclusion qui s'impose est qu'en aucun cas l'adjonction d'OSSOPAN ne permet de tolérer une insuffisance notoire des procédés habituels de traitement qu'ils soient orthopédiques ou chirurgicaux.

D'autre part, comme nous l'avons déjà mentionné, *il s'agissait de fractures souvent graves puisque 7 sur 18 des blessés présentaient un polytraumatisme sévère (soit 40 % environ).*

Sur ces 18 cas, 3 seulement peuvent être classés comme des échecs.

Dans les 15 autres cas, l'OSSOPAN s'est présenté comme une thérapeutique médicale intéressante.

Nous pensons que son *administration systématique, précoce, prolongée* dans le traitement des fractures doit permettre au blessé de consolider plus rapidement et surtout doit éviter les retards de consolidation et les pseudarthroses.

Il est important de prescrire l'OSSOPAN à raison de 6 dragées par jour (3 avant les 2 principaux repas) durant un minimum de 4 semaines dans les fractures simples.

Par contre dans les traumatismes sévères, les polytraumatismes et dans tous les cas où un retard de consolidation ou une pseudarthrose est à redouter, il est nécessaire de prolonger le traitement en utilisant la même posologie, durant 2 ou 3 mois.

CHAPITRE VI

CONCLUSIONS

Nous nous sommes fixés pour but de rechercher si l'administration d'une préparation d'os total pouvait influencer favorablement l'ossification du cal de fracture.

Nous n'avons utilisé que des méthodes expérimentales qui nous sont apparues comme apportant des résultats incontestables sachant bien que l'interprétation d'observations cliniques pouvait toujours prêter à discussion.

— *L'expérimentation animale* pratiquée sur le rat et le lapin montre que l'OSSOPAN semble influencer plus favorablement le processus de cicatrisation et de calcification osseuse que l'administration de sels minéraux ou de poudre d'os calcinés.

— *L'étude des radio-isotopes* (Phosphore 32) sur les os longs fracturés de lapin met en évidence que la fixation du Phosphore 32 augmente de manière importante chez les animaux traités et que la radio-activité est de l'ordre du double de la valeur des témoins.

— *L'expérimentation clinique* ne comporte que des observations concernant des fractures graves ou des polyfractures. Sur les 18 cas présentés, on ne compte qu'un cas de pseudarthrose.

L'interprétation des résultats expérimentaux et cliniques permet de conclure que dans le traitement des fractures l'administration précoce et prolongée de poudre d'os total offre un intérêt certain.

Vu, le Doyen :

BINET

Vu, le Président de Thèse :

MERLE D'AUBIGNÉ

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :

SARRAILH

TABLE DES MATIÈRES

- I — INTRODUCTION.
- II — L'OSSOPAN.
- III — L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE.
- IV — L'ÉTUDE DES RADIO-ISOTOPES.
- V — LES OBSERVATIONS CLINIQUES.
- VI — CONCLUSIONS.

BIBLIOGRAPHIE

- BANCHIERI F. R. (Institut de Pathologie chirurgicale spéciale de l'Université de Turin, directeur : Prof. L. BIANCALANA) : Fractures non consolidées et modifications de la phosphorémie, de la calcémie et de l'excrétion de phosphore et de calcium dans les selles, avant et après l'administration d'une préparation à base d'os total. *Minerva Chirurgica* 8, 529 (1953).
- BUCHER, O. et J.-Th. WEIL (Institut d'Histologie de l'Université de Lausanne, directeur : Prof. O. BUCHER) : L'influence d'un extrait osseux (OSSOPAN) sur la consolidation de fractures in vitro. *Experientia* 7, 38 (1951).
- CAVAZZA, F. et G. CARNERA (Centre de Traumatologie I.N.A.I.L., Bologne, directeur : Prof. A. SERRA) : Observations sur le traitement de fractures expérimentales par l'Ossopan. *Minerva Ortopedica* 3, 278 (1952).
- CORNET-JACQUEMOUD, C. (Clinique Infantile de l'Université de Genève, directeur : Prof. P. GAUTIER) : L'emploi de la poudre d'os cru de jeunes animaux chez les enfants. *Annales Paediatrici* 1, 245 (1954).
- CRAVERI, A. (Institut « Gaetano Pini » de la Clinique Orthopédique de l'Université de Milan, directeur : Prof. A. POLI ; et Centre de récupération fonctionnelle des poliomyélitiques et paralysés, directeur : Prof. C. CLIVI. A propos de l'action d'un extrait d'os total sur l'ostéoporose paralytique. *Minerva Pediatrica* 10, 751-757 (1958).
- CZYZEWSKI, K., S. PRZESTALSKI et K. SKORA (1^{re} clinique Chirurgicale de l'Académie de Médecine, Wrocław, directeur : Prof. K. CZYZEWSKI ; et Institut de Physique, Wrocław, directeur : Prof. S. PRZESTALSKI) : L'influence de l'Ossopan sur l'importance de la fixation de P 32 par les os fracturés du lapin. *Chirurgja Narzadow ruchu i ortopedja Polska* 25, 205-209 (1960).
- DEMOLE et RILLET : Régime hyperprotidique dans le traitement de l'ostéoporose sénile. *Lyon Méd.*, 2 Novembre 1958.
- DRAGO, E. (Clinique Infantile de l'Université de Padoue, directeur : Prof. G. C. BENTIVOGLIO ; Chaire de Puériculture de l'Université de Padoue : Prof. E. SARTORI) : Ostéoporose physiologique du nouveau-né. Son traitement par une préparation à base d'os total. *Acta Paediatrica Latina* 6, 170 (1953).
- DUBECZ, S., G. LUDANY et G. SOMOGYI (1^{re} Clinique Chirurgicale, directeur : Prof. J. SEBESTYEN. Laboratoire expérimental de la 2^e Clinique Chirurgicale, directeur : Prof. A. HEDRI et Institut d'Anatomie, directeur : Prof. F. KISS, de l'Université de Budapest) : L'action de

- l'administration de la préparation d'os total OSSOPAN sur la formation du cal chez les animaux de laboratoire. Orvosi Hetilap N° 27 (1951).
- ESCHLER, J (Section Chirurgicale et Laboratoire histologique, chef : Prof. J. ESCHLER ; Clinique dentaire de l'Université de Fribourg en Br, directeur : Prof. H. REHM) : Recherches expérimentales et cliniques sur l'action d'une préparation d'os total, l'OSSOPAN, sur la formation du cal. Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift 8, 1063 (1953).
- FOURET, M. (Travail fait sous la direction du Dr MAURER, assistant en chirurgie des Hôpitaux de Paris, attaché au C.N.R.S.). Influence de l'OSSOPAN sur la rapidité de la consolidation osseuse chez le lapin. La Semaine des Hôpitaux (Semaine Thérapeutique), 34, 744-745 (1958).
- GOTTI, D. et P. NICOLAJ (Institut de Clinique Pédiatrique de l'Université de Bologne, directeur : Prof. G. SALVIOLI) : Organothérapie du squelette. La Clinica Pediatrica 30, 161 (1948).
OSSOPAN et teneur du lait maternel en calcium. OSSOPAN et croissance des enfants prématurés. Conférences faites à l'occasion du Congrès de Pédiatrie, Stresa (4-7 octobre 1948).
L'influence d'une préparation totale d'os sur la croissance d'enfants dystrophiques. La Clinica Pediatrica 33, 291 (1951).
- HELD, A. J. et Fr. PIGUET (Institut de médecine dentaire de l'Université de Genève directeur : A. J. HELD, et Clinique dentaire des Ecoles de Genève) : Possibilités de prophylaxie contre la carie dentaire par administration d'extraits osseux totaux (OSSOPAN). Praxis 44, 325 (1955).
- JONDET, A. et G. LEROY (Ecole Vétérinaire d'Alfort, Service Physiologie, Prof. H. SIMMONET et Service Chirurgie Expérimentale : Prof. N. MARCENAC). Influence de l'ingestion de diverses préparations d'os sur la formation du cal de fracture chez le rat, Thérapie n° 2 XIV, 304-308 1959.
- KUNG, H. L. (Clinique Infantile de Bâle, médecin-chef : Prof. E. FREUDENBERG ; travail fait sous la direction du Prof. A. HOTTINGER) : Bilans comparés du calcium et des phosphates à la suite de l'administration de la préparation d'os entier et d'autres substances à base d'os. (Seconde communication) Annales Paediatrici 170, 289 (1948).
Département expérimental de la ROBAPHARM, S. A. Bâle : Recherches sur la formation du cal chez les rats. Helvetica Chirurgica Acta, séries B, 18, 64 (1951).
- LACROIX, P. L'organisation des os. Desoer Liège 1949.
Acta Chirurgica Belgica 52 - 877 (1953).
- LERICHE, R. : Physiologie pathologique du tissu osseux. Masson 1939.
- POPP, O. (Hôpital Orthopédique de Vienne I, Neue Hofburg, directeur : Prof. Ph. ERLACHER) : L'OSSOPAN dans les affections orthopédiques Helvetica Chirurgica Acta 22, 140 (1955).
- PONLOT, R. : Le radio calcium dans l'étude des os. Masson Editeur.

RIES, J. (Hôpital Engeried, Berne) : La forme d'administration actuelle des préparations calciques répond-elle aux besoins physiologiques de l'organisme ? *Journal Suisse de Médecine* 75, 217 (1945).

SALEM, G. et E. SIMANDL (II^e Clinique Chirurgicale Universitaire, Vienne, directeur prov. : Prof. G. SALZER) : De l'influence de médicaments sur la guérison des fractures. *Arch. für Orthopädische und Unfall-Chirurgie* 48, 63 (1956).

DE TŒUF G. : Contribution à l'étude biochimique du cal osseux. Editeurs Acta Médica Belgica 1956.

TUBIANA, M. : Les isotopes radio-actifs en Médecine et en Biologie. Masson 1950.

VIGNON, M. G. : Protidémie chez le vieillard. *Lyon Méd.* 9 Novembre 1958.

WEISSHAUPT, W. (Laboratoire d'Histologie expérimentale, directeur : Prof. O. BUCHER ; Institut d'Anatomie de l'Université de Zurich, directeur : Prof. G. TONDURYL) : Essais sur la croissance et la différenciation de phalanges de poulet in vitro et possibilité de les influencer par l'Ossopan. *Revue trimestrielle de la Société des Sciences Naturelles de Zurich* 95, 1 (1950).

